



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: LECTURA INTERPRETADA DEL
ANTIBIOGRAMA EN BACTERIAS GRAM POSITIVAS Y
NEGATIVAS

Autor: RAÚL BECERRA GÓMEZ

D.N.I.: 02306336B

Tutor: ÁNGELA GÓMEZ ALFÉREZ

Convocatoria: JUNIO

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción y antecedentes.....	3
3. Objetivo.....	6
4. Metodología.....	6
5. Resultados	7
5.1. Bacterias Gram positivas.....	7
5.1.1. <i>Staphylococcus aureus</i>.....	7
5.1.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i>.....	9
5.1.3. <i>Enterococcus faecalis</i>.....	12
5.2. Bacterias Gram negativas.....	13
5.2.1. Enterobacterias.....	13
5.2.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.....	17
6. Conclusión.....	20
7. Bibliografía.....	20

Resumen

La lectura interpretada del antibiograma permite predecir mecanismos de resistencia mediante el análisis fenotípico de los resultados obtenidos en la prueba de sensibilidad.

Dentro de las bacterias Gram positivas, la resistencia a oxacilina por la adquisición del gen *mecA*, es uno de los mecanismos de resistencia a beta-lactámicos de mayor relevancia en *S. aureus*. Este microorganismo presenta también otros fenotipos importantes como son la resistencia a macrólidos-lincosamidas-estroptograminas B (MLS_B) por la producción de metilasas y/o sistemas de expulsión activa; y la sensibilidad intermedia a glucopéptidos por la alteración de la pared celular y el aumento de expresión de la Proteína Fijadora de Penicilina 2 (PBP2). Por otro lado, el fenotipo de resistencia más importante en *S. pneumoniae* es aquel que confiere resistencia a beta-lactámicos por la modificación estructural de las PBP en presencia del gen *murM*. Este microorganismo presenta otros fenotipos como son la resistencia a MLS_B por mecanismos similares a los de *S. aureus*; y la resistencia a quinolonas.

Por último, los enterococos muestran resistencia intrínseca de bajo nivel a aminoglucósidos por la alteración del transporte del antibiótico al interior de la bacteria; y resistencia a glucopéptidos como la vancomicina por la adquisición del gen *VanA* y *VanB*.

En cuanto a las bacterias Gram negativas, como son las pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, el principal fenotipo es aquel que confiere resistencia a beta-lactámicos por la expresión de distintos tipos de betalactamasas.

Introducción y Antecedentes

Las primeras pruebas de sensibilidad se realizaron en la década de 1920¹. Con posterioridad se identificaron las variables que afectaban a los resultados obtenidos y se comenzaron a establecer las normas sobre las condiciones en las que deben realizarse los antibiogramas para lograr su reproducibilidad. No es hasta 1970 cuando comienza a desarrollarse el ejercicio de la lectura interpretada del antibiograma. A partir de esta fecha y durante los diez años siguientes, se incrementó el número de laboratorios de microbiología que analizaban de forma habitual los datos de sensibilidad y trataban de asimilar sus resultados con posibles mecanismos de

resistencia. Finalmente, en 1992, Patrice Courvalin explicó el concepto y los objetivos de la lectura interpretada del antibiograma y propuso los tres pilares en los que se fundamenta (Figura 1): a) caracterización del fenotipo de resistencia a partir del estudio de sensibilidad de un microorganismo previamente identificado frente a grupos de antibióticos pertenecientes a una misma familia o relacionados por mecanismos de resistencia comunes; b) deducción a partir del fenotipo de resistencia del correspondiente mecanismo bioquímico implicado, y c) inferencia, y modificación si es necesario, del fenotipo previamente establecido a partir del mecanismo de resistencia deducido².

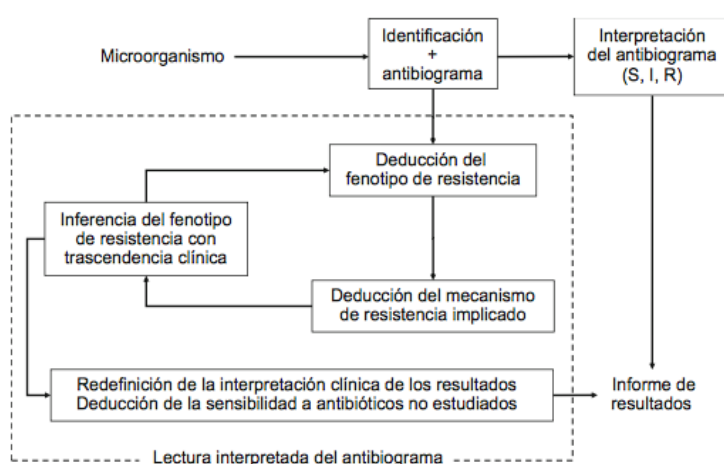


Figura 1. Pasos de la lectura interpretada del antibiograma

Con la lectura interpretada del antibiograma se modifica sobre todo la interpretación clínica de los resultados de aquellos antibióticos poco afectados por los mecanismos de resistencia y que en las pruebas de sensibilidad se informarían como sensibles. De este modo, se consigue evitar un posible fracaso terapéutico¹.

La lectura interpretada del antibiograma no debe confundirse con la interpretación de los resultados de las pruebas de sensibilidad en las categorías clínicas sensible, intermedio o resistente; ambas técnicas son necesarias y complementarias.

Requisitos

Para realizar correctamente la lectura interpretada del antibiograma y evitar así la utilización incorrecta de los antimicrobianos, es necesario tener en cuenta una serie de requisitos básicos entre los cuales cabe destacar:

- 1) *Identificación del microorganismo estudiado.* Al mismo tiempo que se calcula la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) es necesario conocer el género y la

especie del microorganismo estudiado para evitar conclusiones erróneas, ya que microorganismos de un mismo género pueden tener mecanismos de resistencia diferentes³.

- 2) *Análisis del conjunto de los resultados de sensibilidad.* La información obtenida con el estudio de sensibilidad de un solo antibiótico es muy limitada y no ofrece elementos válidos para la deducción de los mecanismos de resistencia implicada. Para resolver este problema, es necesario analizar un grupo de antibióticos que pertenezcan a una misma familia¹.
- 3) *Estudio de los mecanismos de sinergia y antagonismo entre antimicrobianos.* Permite predecir con una mayor precisión el mecanismo de resistencia implicado. El ejemplo más claro es la sinergia observada entre un inhibidor de betalactamasas y una cefalosporina de tercera o cuarta generación. En este caso, se debe sospechar la producción de una betalactamasa de espectro extendido (BLEE)⁴.
- 4) *Utilización de antibióticos marcadores.* Existe una gran cantidad de antibióticos que han dejado de utilizarse en la clínica por falta de sensibilidad, pero pueden ser utilizados como indicadores para detectar los posibles mecanismos de resistencia como es el caso de la meticilina para predecir la resistencia a estafilococos².
- 5) *Conocimiento de la epidemiología local de la resistencia a los antimicrobianos.* En la lectura interpretada del antibiograma, la información debe procesarse en función de los fenotipos obtenidos, los cuales pueden ser: habituales, raros e imposibles. En algunos lugares un fenotipo puede ser más común que en otros, lo que hace indispensable tener conocimientos sobre la situación epidemiológica de los mecanismos de resistencia².
- 6) *Estudio con inóculos elevados.* El uso de inóculos elevados permite el reconocimiento de determinados mecanismos de resistencia, en especial los asociados a bajo nivel de expresión o aquellos que se producen en poblaciones heterogéneas que no consiguen una uniformidad en la expresión. Así por ejemplo, existe un marcado efecto de inóculo sobre la cefalexina si el estafilococo produce betalactamasas de tipo A o C⁷.

Beneficios

La lectura interpretada del antibiograma permite la elección del tratamiento más adecuado para cada paciente, la detección rápida de nuevos mecanismos de resistencia

(incluso antes de que estos tengan verdadera relevancia clínica) y la obtención de información sobre la epidemiología de dichos mecanismos.

Limitaciones

La lectura interpretada del antibiograma requiere la aplicación de numerosos conocimientos, lo que puede limitar su proceso.

Una de las limitaciones más importantes es la complejidad de los mecanismos de resistencia, sobre todo en el caso de aquellas bacterias definidas como multirresistentes. De esta premisa surge lo que se conoce como capitalismo genético, según el cual, cuanto mayor sea el número de mecanismos de resistencia que presenta una bacteria mayor es la probabilidad de que acumule otros mecanismos nuevos². Además, en algunas ocasiones es necesario que estén presentes varios de los mecanismos de resistencia para que puedan manifestarse fenotípicamente, como es el caso de los carbapenémicos en las enterobacterias no productoras de carbapenemasas¹⁰.

Por último, algunas veces es necesario aplicar técnicas moleculares que confirmen el posible mecanismo de resistencia detectado, lo que resulta caro y complejo.

Objetivo

El objetivo de esta revisión es conocer los fenotipos de sensibilidad y deducir a partir de ellos los posibles mecanismos de resistencia de las principales bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Metodología

La información se obtuvo mediante la revisión por palabra clave de publicaciones impresas y bases de datos incluidas en Internet, principalmente PubMed. Además, se han recogido los criterios y recomendaciones aparecidas en artículos y páginas web oficiales destacando las del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) y las del grupo *European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), quienes han establecido los puntos de corte que hay que seguir para la interpretación de la sensibilidad en Estados Unidos y Europa respectivamente⁵. Además, el grupo EUCAST ha establecido los denominados puntos de *epidemiological cutt-offs* o ECOFF, que separan las poblaciones que carecen o no expresan resistencia de aquellas

que lo presentan y expresan; y ha enunciado las reglas de experto de los resultados de sensibilidad, un conjunto de reglas o acciones, basadas en la evidencia clínica o microbiológica, que deben llevarse a cabo como respuesta ante un resultado en una prueba de sensibilidad². Por último, se han recogido las opiniones de la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (SEIMC), del Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CSFM) y de los grupos GEMARA y MENSURA.

Resultados y discusión

1. Bacterias Gram positivas

1.1 Género *Staphylococcus*

Beta-lactámicos. El fenotipo de resistencia más frecuente incluye resistencia a penicilina y a ampicilina por producción de penicilinasas⁶. Sin embargo, estas enzimas no son capaces de hidrolizar penicilinas semisintéticas (oxacilina, meticilina, cloxacilina y nafcilina), cefalosporinas ni carbapenemas y además son inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas como el ácido clavulánico, el tazobactam o el sulbactam.

Otro de los fenotipos más importantes es el fenotipo de resistencia a meticilina por la adquisición del gen *mecA*, que codifica la proteína fijadora de penicilina (PBP) PBP2a⁷. Este fenotipo es más frecuente en *Estafilococos coagulasa negativa* (ECN) que en *S. aureus* e implica resistencia a penicilinas, cefalosporinas (a excepción de ceftalorina y ceftobiprole que presentan una mayor afinidad por PBP2a), carbapenemas y asociaciones con inhibidores.

Por último, existen algunas cepas de *S. aureus* que presentan una resistencia *borderline* o de bajo nivel a oxacilina. Estos aislados se dividen en dos grupos: a) *mecA* positivos productores de PBP2a; y b) *mecA* negativos cuyo mecanismo de resistencia se debe a la hiperproducción de penicilinasas o a la modificación de PBP 1, 2 y 4. Para comprobar si la resistencia está mediada por el gen *mecA* se puede utilizar como marcador la cefoxitina, de manera que serán *mecA* positivas aquellas cepas que sean sensibles a este antibiótico. De acuerdo a lo establecido por el CLSI, las cepas de *S. aureus* se consideran sensibles a la cefoxitina si la CMI es ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ o el diámetro del halo es $\geq 22\text{mm}$ y resistentes si la CMI es ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ o el halo es $\leq 21\text{ mm}$ ⁶.

Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLS_B). Los principales fenotipos de resistencia son: a) fenotipo MLS_B por adquisición del gen *erm*, el cual codifica metilasas que modifican la diana (ARN 23S); y b) fenotipo MS, debido a un mecanismo de expulsión activa codificado principalmente por el gen *msr(A)*. El fenotipo MLS_B confiere resistencia a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos de carbono, lincosamidas y estreptograminas del grupo B y puede ser de expresión constitutiva o inducible (cMLS_B o iMLS_B). En las cepas con fenotipo iMLS_B, el antibiótico responsable de la inducción es la eritromicina, de manera que si se hace un estudio de sensibilidad de estas cepas a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas en ausencia de eritromicina, se deben considerar como resistentes aunque se manifiesten como sensibles. Para detectar el fenotipo inducible se realiza la técnica de microdilución o bien el D-test, colocando un disco de eritromicina y de clindamicina a una distancia de 15 o 20 mm de modo que se observe un achatamiento del halo de inhibición. El fenotipo MS, por su parte, confiere resistencia a macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono y a estreptograminas B, pero no a clindamicina ni a macrólidos de 16 átomos⁶.

Por último, existen otros fenotipos que se pueden identificar pero que son menos frecuentes como es el fenotipo M, adquirido por la expresión de bombas de expulsión activa.

Aminoglucósidos. Los dos fenotipo de resistencia más frecuentes (sobre todo en cepas de *S. aureus*) son el mediado por el gen *aac(6')-aph(2'')*, que proporciona resistencia a todos los aminoglucósidos a excepción de la estreptomina; y el mediado por la enzima *ANT(4')(4'')*, que se caracteriza por ser resistente a la amikacina, tobramicina y kanamicina y sensible a la gentamicina. Cuando se realiza un antibiograma por difusión con discos, es posible obtener un CMI de amikacina en el rango de sensibilidad, sin embargo, las cepas deben informarse siempre como resistentes⁷.

Algunas cepas de *Staphylococcus* también pueden presentar otras enzimas cuyos fenotipos se pueden resumir en la tabla 1.

Glucopéptidos. Por lo general, las cepas de *Staphylococcus* son sensibles a vancomicina y teicoplanina; sin embargo, existe algunas cepas de *S. aureus* denominadas GISA (*S. aureus* con sensibilidad intermedia a glucopéptidos) que

presentan sensibilidad disminuida a la vancomicina o resistencia a la teicoplanina por dos mecanismos: a) alteración del peptidoglicano y engrosamiento de la pared celular; y b) aumento de la expresión de PBP2 y/o PBP2a. La técnica del antibiograma por difusión con discos no permite diferenciar cepas sensibles a vancomicina de cepas GISA ni de ECN resistentes a glucopéptidos, por lo que se recomienda realizar un antibiograma por microdilución o por E-test. De forma excepcional se han detectado cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina por el mecanismo transferible vanA. Sin embargo, debido a su relevancia clínica, hay que permanecer en alerta por la posible emergencia de las mismas⁶.

Tabla 1. Fenotipos y mecanismos de resistencia a antibióticos en *Staphylococcus*

Mecanismo resistencia						Fenotipo	Incidencia	
β-lactámicos								
PEN	OXA	AMP	AMC	FOX				
S	S	S	S	S	Ninguno		Baja	
R	S	R	S	S	Penicilinasa		Muy alta	
R ^a	R	R ^a	R ^a	R	PBP2a (gen <i>mecA</i>)		Alta-moderada (según centros y comunidad)	
I/R	I/R	I/R	S	S	Hiperproducción penicilinasas o modificación PBP 1, 2 o 4		Muy baja	
Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas								
ERI	AZI	SPI	CLD	STG _B	STG _A			
S	S	S	S	S	S	Ninguno	Sensible	Alta
R	R	R	R	R	S	Metilasa ARNr 23S (<i>erm</i> [A], <i>erm</i> [C])	cMLS _B	Moderada
R	R	S/R	S/R	S/R	S	Metilasa ARNr 23S (<i>erm</i> [A]TR, <i>erm</i> [C], <i>erm</i> [Y])	iMLS _B ^b	Baja
I/R	I/R	S	S	S/R	S	Bomba expulsión (<i>msr</i> [A], <i>msr</i> [B], <i>mph</i> [C], <i>erp</i> [A])	M, MS	Baja
S	S	S	s/I/R	S	S	Inactivación (<i>lnu</i> [A], <i>lnu</i> [B], <i>lnu</i> [C])	L	Rara
S	S	S	s/I/R	S	I/R	Modificación diana (<i>cfr</i> ^c)	LS _A	Rara
S	S	S	S	S	R	Inactivación (<i>vat</i> [A], <i>vat</i> [B], <i>vat</i> [C])	SA	Rara
S	S	S	S	R	S	Bomba expulsión (<i>vga</i> [A], <i>vga</i> [B])		
S	S	S	S	R	S	Inactivación (<i>vgb</i> [A], <i>vgb</i> [B])	S _B	Rara
Aminoglucósidos								
STR	GEN	TOB	AMK	KAN	NET			
S	S	S	S	S	S	Ninguno		Alta
S	R	R	R	R	R	Inactivación enzimática (AAC[6']-APH[2''])		Moderada (alta en SARM)
S	S	R	S/R	R		Inactivación enzimática (ANT[4'']-[4''])		Baja (moderada en SARM)
S	S	S	S/R	R	S	Inactivación enzimática (APH[3']-III)		Baja
R	S	S	S	S	S	Inactivación enzimática (ANT[6])		Baja
R	S	S	S/R	R	S	Inactivación enzimática (ANT[6]+APH[3']-III)		Baja
Glucopéptidos								
VAN	TEI						Especie	
S	S					Ninguno	<i>S. aureus</i> , ECN	Alta
S	I/R					Alteración estructura péptidoglicano	ECN ^d	Baja
I	I/R					Aumento expresión PBP2 y PBP2a	<i>S. aureus</i> , ECN	Baja
I/R	I/R					Alteración estructura péptidoglicano <i>vanA</i>	<i>S. aureus</i> , ECN	Rara
Tetraciclinas								
TET	DOX							
R	R					Bomba expulsión [<i>tet</i> (K), <i>tet</i> (L)] o prot. ribosoma [<i>tet</i> (M), <i>tet</i> (O)]		Baja/moderada

AMC: amoxicilina/ácido clavulánico; AMK: amikacina; AMP: ampicilina; AZI: azitromicina; CEF: cefazolina; CLD: clindamicina; CTX: cefotaxima; DOX: doxiciclina; ECN: *Staphylococcus coagulans* negativo; ERI: eritromicina; FOX: cefoxitina; GEN: gentamicina; I: intermedio; KAN: kanamicina; NET: netilmicina; OXA: oxacilina; PEN: penicilina; R: resistente; SPI: espiramicina; S: sensible; s: sensibilidad disminuida; STG_A: estreptogramina del grupo A; STG_B: estreptogramina del grupo B; STR: estreptomycin; TEI: teicoplanina; TET: tetraciclina; TOB: tobramicina; VAN: vancomicina.

^a En algunos casos el mecanismo de resistencia a la oxacilina puede no afectar sustancialmente al resto de los β-lactámicos. Con independencia de este hecho, las cepas de estafilococo resistentes a la oxacilina o a la cefoxitina deben considerarse siempre resistentes a todos los β-lactámicos (excepciones: ceftobiprol y ceftarolina). La cefoxitina es buen predictor de la resistencia a la oxacilina.

^b En las cepas con el fenotipo MLS_B inducible, la eritromicina induce el mecanismo de resistencia lo que implica resistencia a todos los antibióticos del grupo MLS_B. Estas cepas se deben considerar como resistentes a los antibióticos MLS_B.

^c La presencia del gen *cfr* implica resistencia a fenicoles, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas y estreptogramina A y actualmente es muy poco frecuente.

^d Este fenotipo se ha detectado fundamentalmente en ECN, en las especies *S. haemolyticus* y *S. epidermidis*.

1.2 *Streptococcus pneumoniae*

Beta-lactámicos. La resistencia a penicilina y la sensibilidad disminuida a otros beta-lactámicos se debe a cambios estructurales en las PBPs. Las principales PBPs

implicadas son la *2b*, responsable de la resistencia de penicilina; y la *1a* y *2x*, relacionadas con la resistencia a cefalosporinas. La expresión de esta resistencia requiere la presencia de un gen *murM* funcional involucrado en la síntesis de un sustrato alternativo para las PBPs⁷.

La utilización de un disco de oxacilina de 1µg permite diferenciar un fenotipo sensible de uno resistente, de modo que cuando el halo de inhibición es ≥ 20 mm la cepa se considera sensible. Si por el contrario el halo de inhibición es ≤ 19 mm, se recomienda determinar la CMI a la penicilina y cefotaxima mediante E-test o microdilución. Los puntos de corte de estos dos antibióticos fueron establecidos por el CLSI en función del tipo de infección y de la vía de administración, ya que se observó que la concentración de antibiótico que se alcanzaba en el líquido cefalorraquídeo era mucho menor a la concentración que alcanzaba el antibiótico cuando se utilizaba en el tratamiento de infecciones no meníngeas^{6, 8}. (Tabla 2 y 2a)

MLS_B. Los fenotipos de resistencia en *S. pneumoniae* son similares a los descritos para *S. aureus*: a) fenotipo MLS_B, que confiere resistencia por metilación de la diana ribosómica; y b) fenotipo M, en el cual hay una disminución en la concentración intracitoplasmática de antibiótico por la presencia de sistemas de expulsión activa. En el primer caso, se han descrito 2 tipos de metilasas, la *ErmB* (mecanismo de resistencia a macrólidos más frecuente en nuestro país) y la *ErmA* (menos frecuente). Al igual que en *S. aureus*, este fenotipo puede ser inducible o constitutivo, e implica resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B. Sin embargo, en el fenotipo inducible aparecen falsamente sensibles a macrólidos de 16 átomos de carbono y a clindamicina, de manera que siempre que aparezca este patrón hay que realizar el D-test mencionado con anterioridad. En el caso del fenotipo M, la bomba de expulsión activa más frecuente es la mediada por el gen *mefE*. En ocasiones puede estar codificada por otros genes como el *mefA*, lo que se detecta con valores elevados de CMI para la eritromicina^{6,7}.

Por último, se han observado otros fenotipos menos frecuentes que confieren resistencia elevada a eritromicina y a clindamicina por la modificación de la diana por mutaciones en los genes que codifican las proteínas ribosómicas L4 y L22 o por alteración del ARNr⁶.

Quinolonas. Se pueden diferenciar tres tipos de fenotipos: a) fenotipo sensible, en el que las cepas son sensibles a norfloxacin, ciprofloxacino y levofloxacino; b) fenotipo con bajo nivel de resistencia debido a mutaciones en los genes que codifican la topoisomera IV (*parC*) y/o a bombas de expulsión activa. Estas cepas son resistentes a norfloxacin, presentan cierta sensibilidad o son resistentes a ciprofloxacino y son sensibles a levofloxacino; y c) fenotipo con alto nivel de resistencia debido a mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa (*gyrA* y *gyrB*) y a mutaciones en *parC*. En estas cepas se observa resistencia a norfloxacin, ciprofloxacino y levofloxacino⁶.

El *Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie* recomienda la utilización de discos de norfloxacin como método de cribado para detectar cepas con mutaciones, utilizando como punto de corte de resistencia halos <10 mm⁷.

Tabla 2. Fenotipos y mecanismos de resistencia a antibióticos en *S. pneumoniae*

Mecanismo Resistencia						Fenotipo	Incidencia
<i>β-lactámicos (CMI en µg/ml e interpretación)</i>							
PEN	CTX	OXA (disco 1 µg)					
≤ 0,06	S	< 0,5	S	> 20 mm	Ninguno		Alta
0,12–1	I	< 0,5	S	< 19 mm	Alteraciones PBP 1a, 2x, 2b y MurM		Moderada-Alta
≥ 2	R	< 0,5	S	< 19 mm	Alteraciones PBP 1a, 2x, 2b y MurM		Baja
≥ 2	R	1/ > 2	I/R	< 19 mm	Alteraciones PBP 1a, 2x, 2b y MurM		Baja
0,12–0,5	I	> 4	R	< 19 mm	Alteraciones PBP 1a, 2x (Thr550Ala), 2b y MurM		Rara
<i>Macrólidos-lincosamidas-estreptograminas</i>							
ERI	AZI	SPI	CLD	STR _B	Mecanismo Resistencia	Fenotipo	Incidencia
S	S	S	S	S	Ninguno	Sensible	Alta
R	R	R	R	R	23S rRNA metilasa (<i>erm</i> [B]) ^a	cMLS _B	Moderada
R	R	S/R	S/R	R/S	23S rRNA metilasa (<i>erm</i> [B]) ^a	iMLS _B ^b	Baja
R	R	S/R	S/R	R/S	23S rRNA metilasa (<i>erm</i> [A])	iMLS _B ^b cMLS _B	Rara
I/R	I/R	S	S	S	Bombas de expulsión (<i>mef</i> [E]) ^c	M	Baja

AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; AMK: amikacina; AMP: ampicilina; AZI: azitromicina; CEF: cefazolina; CLD: clindamicina; CTX: cefotaxima; DOX: doxiciclina; ECN: *Staphylococcus coagulans* negativo; ERI: eritromicina; FOX: cefoxitina; GEN: gentamicina; I: intermedio; KAN: kanamicina; NET: netilmicina; OXA: oxacilina; PEN: penicilina; R: resistente; SPI: espiramicina; S: sensible; s: sensibilidad disminuida; STG_A: estreptogramina del grupo A; STG_B: estreptogramina del grupo B; STR: estreptomicina; TEL: teicoplanina; TET: tetraciclina; TOB: tobramicina; VAN: vancomicina.

^a El gen *erm* (TR) también se ha detectado ocasionalmente en cepas de *S. pneumoniae*.

^b En las cepas con el fenotipo MLS_B inducible, la eritromicina induce el mecanismo de resistencia lo que implica resistencia a todos los antibióticos del grupo MLS_B. Estas cepas se deben considerar resistentes a los antibióticos MLS_B.

^c Los genes *mef*(A) y *mef*(L) también se han detectado ocasionalmente en *S. pneumoniae*.

Tabla 2a. Interpretación de las CMI de penicilina y cefotaxima según criterios del CLSI

Infección no meningea		Infección meningea	
Antimicrobiano		Categoría	Categoría
	S	I	S
Penicilina parenteral	≤ 2	4	≤ 0,06
Penicilina V oral	≤ 0,06	0,12-1	-
Cefotaxima	≤ 1	2	≤ 0,5
		R	I
		≥ 8	1
		≥ 2	
		≥ 4	≥ 2

1.3 *Enterococcus faecalis*

Beta-lactámicos. El fenotipo más habitual es aquel que incluye sensibilidad a penicilina, ampicilina e imipenem. Solo en algunas ocasiones han aparecido cepas resistentes a penicilinas y ampicilinas por mutaciones en la PBP4 o por la producción de betalactamasas similares a las descritas en *S. aureus*. Siempre que se observe una disminución en la sensibilidad a la ampicilina o cierta actividad de los inhibidores de betalactamasas, se debe sospechar de la presencia de estas enzimas⁶.

Aminoglucósidos. *E. faecalis* presenta de forma intrínseca un mecanismo de resistencia de bajo nivel a aminoglucósidos por alteración del transporte del antibiótico al interior de la bacteria. Para resolver este problema, se suelen administrar estos fármacos asociados con agentes que sean activos en la pared celular como es el caso de glucopéptidos o beta-lactámicos. Sin embargo, la adquisición de determinantes genéticos asociados a la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos conlleva la expresión de altos niveles de resistencia (RAN) a dichos compuestos, perdiéndose el efecto sinérgico. En *E. faecalis*, este fenotipo de resistencia se observa con la adquisición del gen *aac(6')-II*, que codifica la enzima AAC(6')-II y modifica la sensibilidad de la tobramicina y la kanamicina⁶.

Glucopéptidos. En los últimos años se ha detectado un aumento importante en el número de cepas resistentes a vancomicina por la adquisición del gen *VanA* y *VanB*. Las cepas de *Enterococcus* con fenotipo VanA se muestran resistentes a la teicoplanina mientras que las de fenotipo VanB se muestran sensibles. Sin embargo, se ha documentado el desarrollo de resistencia a este último antibiótico, de manera que no se recomienda usarlo en la clínica para el tratamiento de cepas con estos fenotipos. Los fenotipos mediados por los genes *vanD*, *vanE*, *vanGy* *vanL* se caracterizan por conferir bajos niveles de resistencia a vancomicina y sensibilidad a la teicoplanina, pero la frecuencia de aparición en *E. faecalis* es baja.

Para la detección de resistencia a glucopéptidos se pueden utilizar distintos métodos. Los más utilizados son: difusión con discos, microdilución y dilución en agar y método de cribado^{6, 7}.

Tabla 3. Fenotipos de resistencia a glicopéptidos en *Enterococcus*

VAN	TEI	Mecanismo	Especie	Frecuencia
S	S	Ninguno	Todas las especies	Alta
R	R	<i>vanA</i>	Todas las especies	Baja ^a (pero variable según centros)
I/R	S	<i>vanB</i> ^b	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	Baja (pero variable según centros)
I/R	S	<i>vanD</i> , <i>vanE</i> , <i>vanG</i> , <i>vanL</i>	<i>E. durans</i> , <i>E. gallinarum</i> <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	Raro

AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; AMK: amikacina; AMP: ampicilina; AZI: azitromicina; CEF: cefazolina; CLD: clindamicina; CTX: cefotaxima; DOX: doxiciclina; ECN: *Staphylococcus coagulans* negativo; ERI: eritromicina; FOX: cefoxitina; GEN: gentamicina; I: intermedio; KAN: kanamicina; NET: netilmicina; OXA: oxacilina; PEN: penicilina; R: resistente; SPI: espiramicina; S: sensible; s: sensibilidad disminuida; STG_A: estreptogramina del grupo A; STG_B: estreptogramina del grupo B; STR: estreptomicina; TEI: teicoplanina; TET: tetraciclina; TOB: tobramicina; VAN: vancomicina.

^a Este tipo de aislamientos son frecuentes en EE.UU. en pacientes hospitalizados en UCI. En Europa es poco frecuente y cuando aparecen generalmente se asocian a brotes hospitalarios. No obstante, se está observando un aumento en los últimos años y además se han aislado con cierta frecuencia en muestras intestinales de animales y humanos sanos, en alimentos y en aguas residuales.

^b Las cepas de *Enterococcus* con fenotipo VanB son sensibles a teicoplanina, pero se ha documentado el desarrollo de resistencia a este antibiótico tanto in vivo como in vitro y por tanto, no se debe utilizar teicoplanina para el tratamiento de infecciones por cepas con este fenotipo.

2. Bacterias Gram negativas

2.1 Enterobacterias

Beta-lactámicos. Las enterobacterias de interés clínico, con la excepción de *Salmonella* y *Proteus mirabilis*, son portadoras de una betalactamasa cromosómica natural propia de cada especie⁹. Estos fenotipos naturales se clasifican en cuatro grupos cuyos mecanismos de resistencia se pueden observar en la tabla 4. Si el antibiograma no concuerda con los fenotipos descritos como naturales se debe considerar la posible presencia de algunos de los siguientes fenotipos de resistencia adquiridos:

Penicilinasas. La adquisición de betalactamasas de la clase A como TEM-1, TEM-2 y SHV-1, es responsable de la resistencia a aminopenicilinas y carboxipenicilinas y de la sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas. Además, estas cepas mantienen su sensibilidad a cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. Por otro lado, algunas enterobacterias son capaces de hiperproducir estas enzimas confiriendo resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generación (salvo cefoxitina) y una sensibilidad discretamente disminuida a amoxicilina-clavulánico. Un ejemplo de este tipo, es la resistencia de bajo nivel a ceftazidima en *E. coli* y *K. pneumoniae* por la hiperproducción de SHV-1⁹.

Betalactamasas resistentes a inhibidores (IRT). Estas enzimas surgieron a partir de las penicilinasas TEM-1, TEM-2 y en menor medida de SHV-1 por mutaciones puntuales, y se caracterizan por conferir resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, siendo insensibles a la acción de inhibidores de betalactamasas.

Además de las IRT, existen otras enzimas denominadas oxacilinasas que presentan un fenotipo de resistencia similar, diferenciándose principalmente de las anteriores por su menor sensibilidad a la cefepima. Dentro de las oxacilinasas, la más importante es OXA-1, ya que es la que aparece con mayor frecuencia en enterobacterias. La presencia de esta enzima se puede detectar al observar un efecto sinérgico entre el ácido clavulánico y la cefepima^{9, 11}.

La detección de estas enzimas solo se puede llevar a cabo en enterobacterias que sean naturalmente sensibles a la asociación amoxicilina-clavulánico. Algunos microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, como *E. cloacae*, *C. freundii*, *M. Morganii* y *S. marcescens*, son portadores de una betalactamasa de tipo AmpC inducible, lo que hace imposible detectar fenotípicamente estas enzimas al haber una superposición de mecanismos¹⁰. En el resto de enterobacterias se puede sospechar la presencia de IRT y OXA, pero es necesario confirmarlo por métodos moleculares.

Betalactamasas de espectro extendido (BLEE). La mayoría de estas enzimas pertenecen a la clase molecular A de Ambler como las TEM y las SHV, y se caracterizan por ser capaz de inactivar a la práctica totalidad de cefalosporinas a excepción de las cefamicinas (cefoxitina) y los carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), manteniendo además la inhibición por el ácido clavulánico. De todas ellas, la enzima con mayor relevancia en Europa fue la de tipo SHV hasta que a finales de los años 80 se describió en distintas especies de *Enterobacteriaceae* una nueva familia denominada CTX-M, que combinan una cierta resistencia a la inhibición por ácido clavulánico junto con su mayor actividad frente a oximinocefalosporinas^{9, 11}.

La presencia de una BLEE se puede sospechar por: a) pequeñas disminuciones en la sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación; b) bordes de halos de inhibición irregulares; c) sensibilidad a la cefoxitina; y d) por un efecto sinérgico entre cefalosporinas de amplio espectro o los monobactámicos y el ácido clavulánico^{10, 11}. En las enterobacterias productoras de betalactamasas cromosómicas inducible AmpC es más difícil de detectar estas enzimas, por lo que se recomienda estudiar la presencia de sinergia entre cefepima y ácido clavulánico.

Por último, es importante mencionar que existen algunas betalactamasas cromosómicas que cuando se hiperproducen, dan lugar a un patrón fenotípico similar

al de algunas BLEEs como ocurre con la SHV-1 de *K. Pneumoniae* y la cefalosporinasa CepA de *P. vulgaris* y *P. perenni*⁹.

Producción de carbapenemasas. Las primeras carbapenemasas fueron descubiertas en 1991 en diversas especies del género *Enterobacter* y recibieron el nombre de IMP-1. Seis años más tarde, se detectó primero en *S. marcescens* y luego en *E. coli* y *K. Pneumoniae* otra enzima del mismo grupo denominada VIM-1. Ambas enzimas, pertenecientes a la clase B de Ambler, son capaces de inactivar a todos los beta-lactámicos a excepción del aztreonam. Además, son resistentes a los inhibidores de betalactamasas y sensibles a compuestos quelantes y tiólicos como el EDTA y el ácido 2-mercaptopropiónico respectivamente^{9, 11}.

Otro grupo importante de carbapenemasas son las de tipo A. La primera en ser descrita recibió el nombre de SME y se encontró en *S. marcescens* y posteriormente en *E. clocae*. Esta enzima se caracteriza por no ser inhibida por el EDTA y por presentar una inhibición parcial por el ácido clavulánico. Dentro de este grupo, también deben citarse algunas variantes de las BLEEs de tipo GES como GES-4 que hidroliza débilmente estos antibióticos; o a la carbapenemasa KPC, que recibió su nombre por ser descubierta por primera vez en *K. Penumoniae* y se caracteriza por no ser inhibida por el ácido clavulánico pero sí por el ácido borónico^{9, 11}.

Por último, existen algunas enzimas de tipo D que son capaces de hidrolizar a estos antibióticos como es OXA-48 dentro del grupo de las OXA¹¹.

En el año 2009, el CLSI propuso el test de Hodge modificado para la detección de carbapenemasas debido a su elevada sensibilidad. Sin embargo, este test no es capaz de diferenciar entre los distintos tipos de carbapenemasas, por lo que es necesario llevar a cabo una identificación fenotípica^{9, 10, 11}.

Betalactamasas de tipo AmpC. Estas enzimas con actividad cefalosporinasa se caracterizan por ser capaces de hidrolizar cefalosporinas de primera y segunda generación y, en menor medida, las de tercera; mientras que son muy poco eficaces hidrolizando las cefalosporinas de cuarta generación y los carbapenémicos. Además, son inhibidas por la cloxacilina y el aztreonam así como por el ácido borónico y sus derivados, pero no por el ácido clavulánico, sulbactam ni tazobactam¹⁰.

La producción de AmpC puede ser constitutiva como en *E. coli* y *Shigella* o inducible como ocurre en *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *M. Morganii* y *C. freundii*; siendo los niveles de producción dependientes del grado de expresión del gen *bla_{AmpC}*. En los aislados con gen *bla_{AmpC}* inducible, su expresión puede estar desreprimida de forma parcial o total debido a mutaciones en genes reguladores. Esto tiene como consecuencia la producción de grandes cantidades de AmpC (hiperproducción parcial o total). A la hora de seleccionar un tratamiento para estas cepas hay que tener en cuenta que el grado de inducción depende del inductor, siendo los más potentes de todos ellos la cefoxetina y el imipenem. Estos aislados hiperproductores de AmpC presentan un fenotipo de resistencia similar al nombrado anteriormente¹¹.

Por último, existe otro grupo de betalactamasas de tipo AmpC localizadas en plásmidos conjugativos que tienen la capacidad de difundir a diferentes especies como *E. coli*, *K. Pneumoniae*, *P. mirabilis* o *S. enterica*. Estas AmpC plasmídicas, presentan un patrón de resistencia indistinguible del de los grupos anteriores, por ello su detección fenotípica no es sencilla siendo necesaria la realización de métodos moleculares para confirmarla. La presencia de esta enzima se debe sospechar cuando se observe sensibilidad intermedia o resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico y a algunas cefalosporinas de tercera generación⁹.

Tabla 4. Fenotipos y mecanismos de resistencia a antibióticos en enterobacterias

Fenotipo	AMP	AMC	TIC	PIP	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB	Incidencia ^a	Observaciones
Grupo 1												
<i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i>												
Natural	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Moderada	Presencia de AmpC a niveles basales en <i>E. coli</i> y <i>Shigella</i> . <i>Salmonella</i> y <i>Shigella</i> son clínicamente resistentes a C1G y C2G
Natural ↑	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	Baja	Presencia en <i>E. coli</i> y <i>Shigella</i> de AmpC hiperproducida
Penicilinasas	R	S	R	r	S/r	S	S	S	S	S	Moderada	Las enzimas más frecuentes son TEM-1, TEM-2 y SHV-1
Penicilinasas ↑	R	r	R	R	R	S	S	S	S	S	Baja	Informar como resistentes las C1G
BLEE	R	V	R	R	R	S	R	S/R	S/R	S	Baja	En caso de tratarse de SHV-1 puede llegar a afectar ligeramente a la ceftazidima
IRT	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	Baja	Ver texto
AmpC	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	Baja	
adquirida												
Carbapenemasa	R	R	R	R	R	R	R	r	r	r	Baja	En caso de carbapenemasas de clase B el aztreonam se muestra
Grupo 2												
<i>Klebsiella</i> spp., <i>C. koseri</i> , <i>C. amalonaticus</i>												
Natural	R	S	R	r	S/r	S	S	S	S	S	Alta	En <i>K. pneumoniae</i> es por la expresión de SHV-1 o LEN, en <i>K. oxytoca</i> por la K1 y en <i>C. koseri</i> y <i>C. amalonaticus</i> por CKO y CdiA, respectivamente
K1 ↑	R	S/R	R	R	R	S	r	S/r	S	S	Baja	Informar como resistente las C1G
Penicilinasas ↑	R	r	R	R	R	S	S	S	S	S	Baja	Cuando exista resistencia a aztreonam se considerará la categoría de resistente en las C3G para las que se observe sinergia con ácido clavulánico
BLEE	R	S/r	R	R	R	S	R	S/R	S/R	S	Moderada	La hiperproducción de SHV-1 puede llegar a afectar ligeramente a la ceftazidima
IRT	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	Rara	Ver texto
AmpC	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	Baja	
adquirida												
Carbapenemasa	R	R	R	R	R	R	R	r	r	r	Baja	En caso de carbapenemasas de clase B el aztreonam se muestra sensible

Grupo 3													
<i>Enterobacter, C. freundii</i>													
Natural	R	R	S	S	R	R	r	S	S	S	Alta	Por producción de AmpC inducible. Advertir la posible selección de cepas resistentes a C3G y monobactámicos.	
Natural ↑	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S	S	Moderada	Patrón indistinguible del de las betalactamasas AmpC adquiridas	
Penicilinas	R	R	R	R	R	R	r	S	S	S		Moderada	Las enzimas más frecuentes son TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Advertir de la posible selección de cepas resistentes a C3G y monobactámicos
BLEE	R	R	R	R	R	R	R	r/R	S/R	S	Baja	Ver texto	
Carbapenemasa	R	R	R	R	R	R	R	r	r	r	Baja	En caso de carbapenemasas de clase B el aztreonam se muestra sensible	
<i>S. marcescens, M. morganii, Providencia</i>													
Natural	R	R	S	S	R	S	R	S	S	S	Alta	Por producción de AmpC inducible. Advertir de la posible selección de cepas resistentes a C3G y monobactámicos	
Penicilinas	R	R	R	R	R	S	R	S	S	S	Moderada	Las enzimas más frecuentes son TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Advertir de la posible selección de cepas resistentes a C3G y monobactámicos	
Natural ↑	R	R	R	R	R	S/r	R	r/R	S	S	Baja	Desrepresión de la expresión de la AmpC	
BLEE	R	R	R	R	R	r/R	R	r/R	S/R	S	Rara	Ver texto	
Carbapenemasa	R	R	R	R	R	R	R	r	r	r	Baja	En caso de carbapenemasas de clase B el aztreonam se muestra sensible	
<i>P. vulgaris, P. penneri</i>													
Natural	R	S	R	S	R	S	R	S	S	S	Alta	Por producción de la betalactamasa cromosómica de clase A	
Penicilinas	R	S	R	R	R	S	R	S	S	S	Alta	Las enzimas más frecuentes son TEM-1, TEM-2 y SHV-1	
Natural ↑	R	S	R	R	R	S	R	r/R	S	S	Rara	Por hiperproducción de la betalactamasa cromosómica de clase A	

AMC: amoxicilina-ác. clavulánico; AMP: ampicilina; BLEE: betalactamasa de espectro extendido; CARB: carbapenémicos; CXM: cefuroxima; C1G: cefalosporinas de primera generación; C3G: cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos; C4G: cefalosporinas de cuarta generación; FOX: cefoxitina; IRT: «Inhibitory-resistant TEM type» (betalactamasa resistente a los inhibidores); K1: betalactamasa cromosómica de *Klebsiella oxytoca*; PIP: piperacilina; R: resistente; r: halos reducidos o CIM elevadas con respecto al fenotipo salvaje, pero dentro del rango de sensibilidad; S: sensible; TIC: ticarcilina; ↑: Hiperproducción.

^a Rara: < 1%; Baja: 1–15%; Moderada: 15–75%; Alta: > 75%. Esta incidencia puede oscilar en función de la población estudiada. Datos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau^{9,18,20–23,28,32}.

2.2 *Pseudomonas aeruginosa*

Beta-lactámicos. Los fenotipos de resistencia en *P. aeruginosa* para beta-lactámicos son similares a los descritos para Enterobacterias, pero presenta algunas diferencias que se describirán a continuación (Tabla 5)

El fenotipo de resistencia más importante se debe a la producción de betalactamasas. En *P. aeruginosa* podemos diferenciar los cuatro tipos de enzimas descritos según la clasificación de Ambler:

Betalactamasas de clase A En *P. aeruginosa* se han identificado BLEEs derivados de tipo TEM y SHV como sucede en la familia *Enterobacteriaceae*, pero además se han descrito otros tipos como: PER, VEB y BEL. Estas enzimas pueden ser inhibidas en mayor o menor medida por los inhibidores de betalactamasas y en función de cuál de ellas se exprese, el grado de hidrólisis de ceftazidima, cefepima y aztreonam será diferente¹².

Oxacilinasas. Además de las oxacilinasas clásicas de espectro reducido presentes en algunos microorganismos de la familia *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* se caracteriza por tener oxacilinasas con un espectro de actividad extendido que incluye a cefoxatina, ceftazidina, cefepima, cefpiroma y aztreonam¹².

Betalactamasas AmpC. *P. aeruginosa* produce una betalactamasa cromosómica inducible de clase C codificada por el gen *ampC* similar a la de algunas

enterobacterias, sin embargo, el fenómeno de desrepresión es más complejo y además afecta también a la cefepima¹².

Metalo-beta-lactamasas. Las metalo-beta-lactamasas son enzimas que requieren la presencia de Zn^{2+} en su centro activo para poder actuar. En *P. aeruginosa* se han identificado cuatro tipos: IMP, SPM, VIM y GIM. Las metalo-beta-lactamasas se caracterizan porque pueden ser inhibidas por quelantes iónicos divalentes como el EDTA, pero no por el ácido clavulánico ni el tazobactam¹².

Otro fenotipo de resistencia observado se debe a la alteración de la permeabilidad. Los aminoácidos, péptidos pequeños y algunos antibióticos como los carbapenémicos pasan al interior de *P. aeruginosa* a través de una porina denominada OprD. Las cepas que no presenten dicha porina tendrán alterada la permeabilidad de la membrana y por lo tanto, la concentración de antibiótico que alcance el interior del microorganismo será menor.

Por último, *P. aeruginosa* posee múltiples sistemas de expulsión activa de entre los cuales los más frecuentes son MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexEF-OprN y MexCD-OprJ. Los dos primeros participan en mecanismos de resistencia natural y adquirida mientras que los dos últimos solo participan en mecanismos de resistencia adquirida afectando no solo a betaláctamicos, sino también a otros antibióticos como fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, lincomicina y novobiocina^{11, 12}.

Fluoroquinolonas. La resistencia a fluoroquinolona se debe principalmente a dos mecanismos: 1) cambios estructurales en la diana por mutaciones puntuales en el gen *gyrA*; y 2) sistemas de expulsión activa nombrados en el apartado de beta-lactámicos. Para que la resistencia sea de alto nivel, ambos mecanismos tienen que darse de forma conjunta, ya que la sobreexpresión de los sistemas de expulsión únicamente le confieren a *P. aeruginosa* un bajo grado de resistencia¹².

También se ha observado que una disminución en el número de porinas podría estar relacionado con una menor concentración de antibiótico en el interior de la bacteria al ser estas la vía de entrada; sin embargo, esto no parece ser suficiente para que la bacteria manifieste resistencia¹¹.

Aminoglucósidos. La resistencia de *P. aeruginosa* frente a aminoglucósidos se debe a múltiples mecanismos como se puede observar en la tabla 5a. El más importante de todos es la modificación del antibiótico mediante fosforiltransferasas (APH), adeniltransferasas (AAD) y acetiltransferasas (AAC), lo que disminuye la afinidad del mismo por su diana. Además de eso, *P. aeruginosa* tiene la capacidad de metilar la subunidad 16S del ARN ribosómico mediante la expresión de dos enzimas denominadas *RmtA* y *RmtD*; lo que confiere resistencia de alto nivel a amikacina, netilmicina, tobramicina y gentamicina.

Excepcionalmente, la resistencia a aminoglucósidos puede ser debido a los sistemas de expulsión activa mencionados en el apartado anterior y a alteraciones de la permeabilidad. Por último, se ha visto la posibilidad de que determinadas cepas presenten de forma simultánea todos estos fenotipos de resistencia. En caso de que esto ocurra, *P. aeruginosa* será resistente a todos los aminoglucósidos¹².

Tabla 5. Fenotipos y mecanismos de resistencia a beta-lactámicos en *P. aeruginosa*

Fenotipos de resistencia									
TIC	TCL	PIP	PTZ	CAZ	CEF	ATM	IMP	MER	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	S	S	S	S	S	–
r	R	r	r	r	S/r	r	S	S	Desrepresión parcial AmpC
R	R	R	R	R	r/R	R	S	S	Desrepresión total AmpC
R	S	R	S	S	S/r	S/r	S	S	β-lactamasa de clase A-No BLEE [*]
R	S/r	R	S/r	R	R	R	S	S	β-lactamasa de clase A-BLEE [*]
R	S	R	S	R	R	R	r/R	r/R	GES-2
r/R	r/R	r/R	r/R	S	R	S	S	S	OXA-1, OXA-31
R	R	R	R	R	r/R	r/R	S	S	OXAs-BLEE
R	R	R	R	R	R	S	r/R	r/R	Metalo-β-lactamasa ^{***}

ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CEF: cefepima; IMP: Imipenem; MER: meropenem; PIP: piperacilina; PTZ: piperacilina/tazobactam; R: resistente; S: sensible; r: sensibilidad disminuida; TCL: ticarcilina/ác. Clavulánico; TIC: ticarcilina.

^{*} TEM 1-2, PSE-1, PSE-4, CARB-3, CARB-4.

^{**} Derivadas de enzimas TEM y SHV, PER, VEB.

^{***} IMP, VIM, SPM y GIM.

Tabla 5a. Fenotipos y mecanismos de resistencia a aminoglucósidos en *P. aeruginosa*

Fenotipos de resistencia					
GM	TOB	NET	AK	CIP	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	S	–
R	S	S	S	–	AAC (3)-I
R	R	R	S	–	AAC (3)-II
S/r	R	R	R	–	AAC (6')-I
R	R	R	S	–	AAC (6')-II
R	R	S	S	–	ANT (2')-I
R	R	R	R	–	Metilación ribosómica
r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	Sistema de expulsión MexXY-OprM
R	R	R	R	r/R	Enzimas+sistema de expulsión+permeabilidad
–	–	–	–	r/R	Sistemas de expulsión MexAB-OprM, CD-OprJ, EF-OprN
–	–	–	–	r	Mutación en <i>gyrA</i>
–	–	–	–	R	Mutación en <i>gyrA+parC</i>

AK: amikacina; CIP: ciprofloxacina; GM: gentamicina; NET: netilmicina; R: resistente; r: sensibilidad disminuida; S: sensible; TOB: tobramicina.

Conclusión

La lectura interpretada del antibiograma ha supuesto un avance espectacular en el conocimiento de los mecanismos de resistencia ya que, solo con evaluar la respuesta de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos, se puede predecir la eficacia clínica que presentarán el resto de antibióticos. A pesar de que esta práctica presenta algunos inconvenientes, como es la necesidad de utilizar técnicas moleculares para la caracterización definitiva del mecanismo de resistencia, la lectura interpretada del antibiograma presenta múltiples ventajas, convirtiéndose en una herramienta indispensable para establecer medidas epidemiológicas en el control de las infecciones. Gracias a ella, se pueden detectar e identificar rápidamente mecanismos de resistencia emergentes, incluso antes de que estos tengan verdadera importancia clínica. Por lo tanto, como se puede observar, juega un papel muy importante a nivel de salud pública. Por estas razones, hoy en día no debe entenderse el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos sin la lectura interpretada del antibiograma.

Bibliografía

1. Rafael Cantón Moreno. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica? *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2002; 20(4):176-186.
2. Rafael Cantón Moreno. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2010; 28(6):375-385.
3. Emilia Cercenado y Jesús Saavedra-Lozano. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I). *Anales de Pediatría Continuada* [revista en Internet]; 2009 [acceso 7 de Febrero de 2016]; Vol. 7 Núm. 4. Disponible en: <http://www.apcontinuada.com/es/el-antibiograma-interpretacion-delantibiograma/articulo/80000504/>
4. Ferrán Navarro y Beatriz Mirelis. Relevancia de la detección de los fenómenos de sinergias y antagonismos entre antimicrobianos en los sistemas automatizados de lectura de antibiogramas. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2007; 25(2):75-76.
5. Luis Martínez-Martínez, Álvaro Pascual y Rafael Cantón. El Comité Español del Antibiograma (COESANT), en sintonía con EUCAST. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2013; 31(10):639-640.
6. Carmen Torres y Emilia Cercenado. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivos. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2010; 28(8):541-553.
7. María Isabel Morosini, Emilia Cercenado, Carmen Ardanuy et al. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gram positivos. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2012; 30(6): 325-332.
8. Emilia Cercenado y Rafael Cantón. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram positivos. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [revista en Internet]; 2011 [acceso 28 de Febrero de 2016] Vol. 39. Disponible en: http://www.seimc.org/documentoscientificos.php?mn_MP=3&mn_MS=358
9. Ferrán Navarro, Elisenda Miró y Beatriz Mirelis. Lectura interpreta del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2010; 28(9): 638-645.
10. Ferrán Navarro, Jorge Calvo, Rafael Cantón et al. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gram negativos. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2011; 29(7):524-534.
11. Emilia Cercenado y Rafael Cantón. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram negativos. *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* [revista en Internet]; 2011 [acceso 28 de Febrero de 2016] Vol. 38. Disponible en: http://www.seimc.org/documentoscientificos.php?mn_MP=3&mn_MS=358
12. Jordi Vila y Francesc Marco. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gram negativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica* 2010; 28(19): 726-736.